

4. W 2252-0 /

**ARYLTETRAHYDROPYRIDINE DERIVATIVE****Publication number:** JP2000086663**Publication date:** 2000-03-28**Inventor:** NAKAZATO ATSUO; KUMAGAI TOSHIHITO; OKUBO TAKETOSHI; KATAOKA HIROMI; TOMIZAWA KAZUYUKI**Applicant:** TAISHO PHARMA CO LTD**Classification:****- international:** A61K31/435; A61K31/505; A61K31/52; C07D401/04; C07D405/14; C07D409/14; C07D471/04; C07D473/00; C07D475/00; C07D487/04; C07D495/04; A61K31/435; A61K31/505; A61K31/519; C07D401/00; C07D405/00; C07D409/00; C07D471/00; C07D473/00; C07D475/00; C07D487/00; C07D495/00; (IPC1-7): C07D487/04; A61K31/435; A61K31/505; A61K31/52; C07D401/04; C07D405/14; C07D409/14; C07D471/04; C07D473/00; C07D475/00; C07D487/04; C07D495/04**- european:****Application number:** JP19980255778 19980909**Priority number(s):** JP19980255778 19980909[Report a data error here](#)**Abstract of JP2000086663**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain the subject new compound exhibiting high affinity for Corticotropin Releasing Factor (CRF) receptor and useful as a therapeutic agent of a preventing agent for diseases such as depression, anxiety, hypertension, inflammation, to which the CRF has a causative relation.

**SOLUTION:** This compound is represented by formula I [Ar is phenyl, thieryl or the like; Z is formula II, formula III (R1 and R2 are each H or a lower alkyl; X1 to X3 are each H, a halogen or the like) or the like] or its salt, e.g. 6-[4-(4-chlorophenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl]-2-methyl-9-(2-methylthio-4-isopropylphenyl)purine. The compound of formula I is obtained by reacting, e.g. a 4- or 5-aryl-1,2,3,6-tetrahydropyridine derivative of formula IV with a halogenated hetero ring derivative of the formula X4-Z (X4 is Cl, Br or I) in an inert solvent such as ethanol.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(10)日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-86663

(P2000-86663A)

(43)公開日 平成12年3月28日 (2000.3.28)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード(参考)
C 07 D 487/04	146	C 07 D 487/04	146 4C050
	140		140 4C063
	147		147 4C065
A 61 K 31/435	AAE	A 61 K 31/435	AAE 4C071
31/505	AAB	31/505	AAB 4C086
審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 11 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願平10-255778

(22)出願日 平成10年9月9日 (1998.9.9)

(71)出願人 000002819  
大正製薬株式会社  
東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72)発明者 中里 篤郎  
東京都豊島区高田3-24-1 大正製薬株式会社内

(72)発明者 熊谷 利仁  
東京都豊島区高田3-24-1 大正製薬株式会社内

(74)代理人 100064908  
弁理士 志賀 正武 (外9名)

最終頁に続く

## (54)【発明の名称】アリールテトラヒドロピリジン誘導体

## (57)【要約】

【課題】C.R.Fが関与すると考えられる疾患に有効な化合物を提供すること。

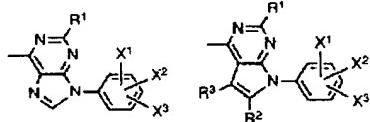
【解決手段】式

【化1】



[式中、Arはフェニル基、置換フェニル基、チエニル基又はフリル基を示し、Zは式

【化2】



トラヒドロピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示し、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基を示す。)等を示す。]で表されるアリールテ

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、うつ症、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患など、CRFが関与しているとされる疾患の治療剤又は予防剤に有効なCRF拮抗薬を提供することにある。

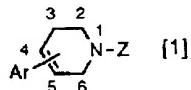
【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らはアリールテトラヒドロピリジン誘導体について鋭意検討した結果、

CRF受容体に高い親和性を示すアリールテトラヒドロピリジン誘導体を見出し、本発明を完成した。

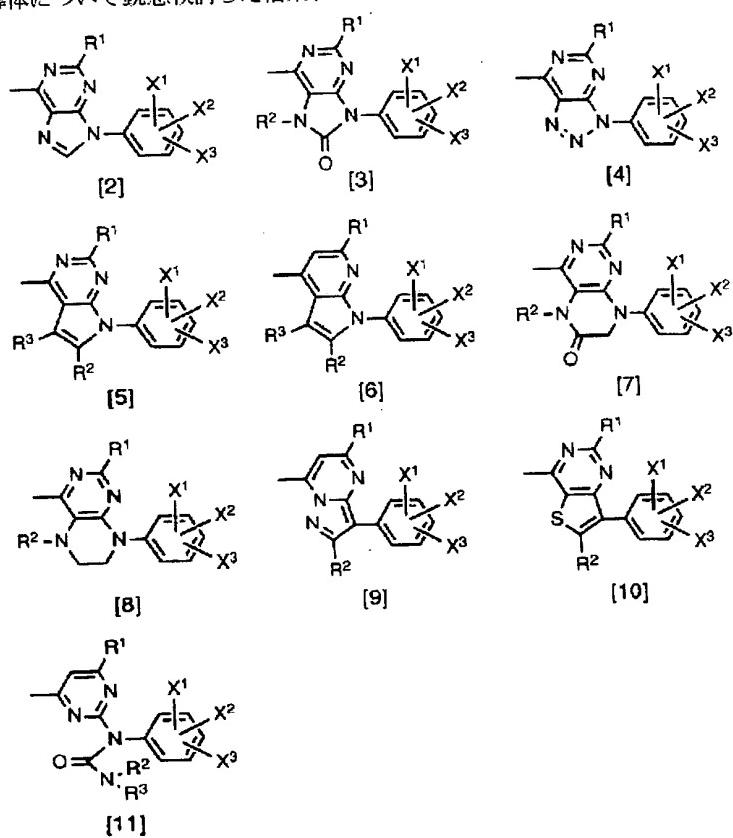
【0006】本発明は、下記式[1]

【化3】



[式中、Arはフェニル基、置換フェニル基、チエニル基又はフリル基を示し、Zは下記式[2]～[11]]

【化4】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示し、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基を示す。)のいずれかを示す。]で表されるアリールテトラヒドロピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩である。

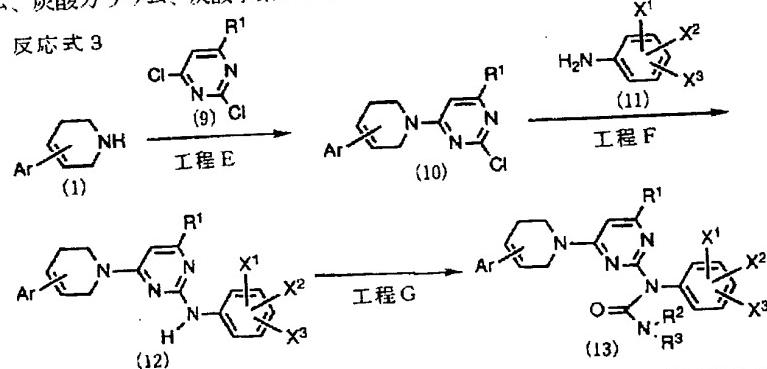
【0007】本発明において、Arの置換位置は4位又は5位である。置換フェニル基とはハロゲン原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、およびトリフルオロメチル基から選択された1～3個の置換基を有するフェニル基を示し、例えば2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、

3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基などである。低級アルキル基とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～5のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、ベンチル基、イソペニチル基などである。低級アルキルアミノ基とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～5のアルキル基の1個又は2個で置換されたアルキルアミノ基を示し、例えばメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチ

ル化合物(8)を得る。ここで金属試薬とは、例えばマグネシウム、リチウム等の金属、例えばn-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、フェニルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等の有機リチウム化合物等である。不活性溶媒とは、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類等である。

【0014】最後に、工程Dにおいて、アルコール誘導体（S）を酸性条件下脱水するか、又はアルコールを活性体に変換後、塩基性条件下反応することによって本発明化合物（3）を得ることができる。ここで酸性条件下の脱水とは、不活性溶媒として、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばアセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、水、又はこれら混合溶媒を用い、酸として、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、又は塩化水素、臭化水素等のハロゲン化水素類、例えばロットルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、蟻酸等の有機酸類を用いる。

【0015】また、活性体とは、アルコール誘導体（8）の水酸基のスルホニル化誘導体又はアシル化誘導体、又はアルコール誘導体（8）の水酸基をハロゲン原子で置換したハロゲン置換誘導体をさす。そして、これらの活性体は、不活性溶媒として、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化物、例えばN,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類等を用い、塩基として、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ビリジン、4-ジメチルアミノピリジン等のアミン類、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を用いる。



【0019】まず、工程Eにて、4-又は5-アリール-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン誘導体(1)を塩基の存在下、不活性溶媒中で2, 4-ジクロロピリジン誘導体(9)と反応させて化合物(10)を得

ウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、例えばナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド類等を用い、例えばメタンスルホニルクロライド、p-トルエンスルホニルクロライド等のスルホニルクロライド類、例えばアセチルクロライド等の有機カルボニルクロライド、例えば無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸等の有機カルボン酸無水物、例えば塩化スルホニル、塩化ホスホリル等のハロゲン化剤等を反応し得られる。

【0016】そして、塩基性条件下での反応とは、不活性溶媒として、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化物、例えばN,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類等を用い、塩基として、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等のアミン類、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、例えばナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド類等を作用させることを示す。

用することとする。  
【0017】なお、ビペリジン誘導体(4)にハロゲン化ヘテロ環誘導体(2)を反応させる工程Aの代わりに、ビペリジン誘導体(4)の窒素原子上の水素原子を適当な保護基で置換するようにしてもよい。この場合は、工程B、C及びDを経た後に、前記保護基を水素原子に置換してハロゲン化ヘテロ環誘導体(2)と反応させることにより、本発明の化合物を合成することができることる。

【0018】本発明の化合物(13)は以下に示す反応式3によって合成することができる。

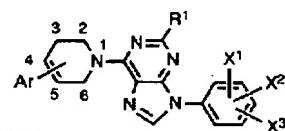
【化7】

る。ここで塩基とは、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の

$\text{mg}$ とジイソプロピルエチルアミン $5.0\text{mL}$ を加え、加熱還流下1時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルム抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を沪別後、沪液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=8:1)にて精製し、酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶化し、2-メチル-6-[5-(2-メチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-9-(2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル)プリン $2.43\text{mg}$ を得た。

【0025】上記化合物並びにグリニャール試薬及びブリンの置換基を様々なに変化させて得られた化合物の構造と物性データを表1に示す。また、プリンに代えて、式[2]～[5]及び[7]～[10]に対応する構造を有する化合物を上記と同様に反応させて得られた本発明化合物の構造と物性データを表2～表9に示す。

【0026】実施例3: 1-(4-(4-(3-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-6-メチルピリミジン-2-イル)-1-(4-イソプロピル-2-メチルチオ)フェニル-3-メチルウレアの合成



Com. No.	Exp. No.	Ar	R <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	m. p. (°C)	(Recry. Sol.)
1-01	1	4-(4-F-Ph)	Me	2-MeS	4-i-Pr	H	161.5-163.0	(AcOEt)
1-02	1	4-(3-F-Ph)	Me	2-MeS	4-i-Pr	H	167.5-168.5	(AcOEt)
1-03	1	4-(4-Cl-Ph)	Me	2-MeS	4-i-Pr	H	164.5-166.0	(AcOEt)
1-04	1	4-(3-Cl-Ph)	Me	2-MeS	4-i-Pr	H	154.5-156.0	(AcOEt)
1-05	1	4-(2-Me-Ph)	Me	2-MeS	4-i-Pr	H	181.5-182.5	(AcOEt)
1-06	1	4-(4-F-Ph)	Me	2-Br	4-i-Pr	H	166.5-167.0	(CHCl <sub>3</sub> -Hex)
1-07	1	4-(4-Cl-Ph)	Me	2-Br	4-i-Pr	H	159.5-160.0	(CHCl <sub>3</sub> -Hex)
1-08	1	4-Ph	Me	2-Br	4-i-Pr	H		アモルファス*
1-09	2	5-(4-F-Ph)	Me	2-MeS	4-i-Pr	H	135.0-136.5	(AcOEt-Hex)
1-10	2	5-(2-Me-Ph)	Me	2-MeS	4-i-Pr	H	150.0-150.5	(AcOEt-Hex)

\*1: (表1中の表記について) Com. No. = 化合物番号, Exp. No. = 合成に用いた実施例番号, Recry. Sol. = 再結晶溶媒, Hex = ヘキサン。

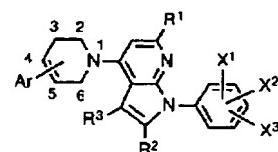
\*2: NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.30 (6H, d, J=6.8Hz), 2.56 (3H, s), 2.70-2.83 (2H, m), 2.98 (1H, sept, J=6.8Hz), 4.50-4.68 (2H, m), 4.83-4.98 (2H, m), 6.19-6.28 (1H, m), 7.20-7.49 (7H, m), 7.61 (1H, d, J=2.0Hz), 7.83 (1H, s).

FABMS m/z: 488 (M<sup>+</sup>+1)

【0028】

【表2】

## (9) 開2000-86663 (P2000-S混識)



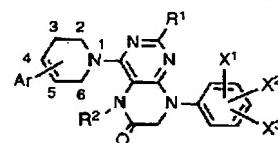
Com. No.	Exp. No.	Ar	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	m. p. (°C)	(Recry. Sol.)
5-01	1	4-(4-Cl-Ph)	Me	H	H	2-Me	4-Me	6-Me		アモルファス <sup>*2</sup>

\*1 : (表5中の表記について) Com. No. = 化合物番号。Exp. No. = 合成に用いた実施例番号。Recry. Sol. = 再結晶溶媒。

\*2 : NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1. 93 (6H, s), 2. 33 (3H, s), 2. 47 (3H, s), 2. 70-2. 83 (2H, m), 3. 87 (2H, t, J=5. 6Hz), 4. 14-4. 24 (2H, m), 6. 19-6. 26 (1H, m), 6. 35 (1H, s), 6. 65 (1H, d, J=3. 7Hz), 6. 89 (1H, d, J=3. 7Hz), 6. 96 (1H, s), 6. 97 (1H, s), 7. 25-7. 44 (4H, m).  
EIMS m/z : 441 (M<sup>+</sup>)

【0032】

【表6】



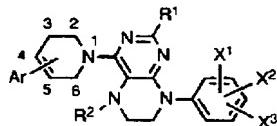
Com. No.	Exp. No.	Ar	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	m. p. (°C)	(Recry. Sol.)
6-01	1	4-(3-F-Ph)	Me	H	2-MeS	4-i-Pr	H	184. 0-185. 5 (Et <sub>2</sub> O <sup>+</sup> )	
6-02	2	5-(2-Me-Ph)	Me	H	2-MeS	4-i-Pr	H	189. 0-190. 5 (AcOEt-IPE <sup>+</sup> )	

\*1 : (表6中の表記について) Com. No. = 化合物番号。Exp. No. = 合成に用いた実施例番号。Recry. Sol. = 再結晶溶媒。IPE = ジイソプロピルエーテル

\*2 : 結晶化溶媒。

【0033】

【表7】



Com. No.	Exp. No.	Ar	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	m. p. (°C)	(Recry. Sol.)
7-01	2	5-(2-Me-Ph)	Me	H	2-MeS	4-i-Pr	H		アモルファス <sup>*2</sup>

\*1 : (表7中の表記について) Com. No. = 化合物番号。Exp. No. = 合成に用いた実施例番号。Recry. Sol. = 再結晶溶媒。

\*2 : NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1. 29 (6H, d, J=6. 8Hz), 2. 23 (3H, s), 2. 30-2. 48 (2H, m), 2. 36 (3H, s), 2. 41 (3H, s), 2. 94 (1H, sept, J=6. 8Hz), 3. 18-4. 13 (8H, m), 5. 63-5. 75 (1H, m), 7. 00-7. 27 (7H, m).  
Ion Spray m/z : 486 (M<sup>+</sup>+1)

【0034】

【表8】

上記の条件で反応させることで抑制曲線を得、この抑制曲線から<sup>125</sup>I-CRF結合を50%抑制する被験薬の濃度( IC<sub>50</sub> )を求めた。その結果、代表的化合物としては1-10を挙げることができ、その IC<sub>50</sub> 値は20.19 nMであった。

## 【0039】

【発明の効果】本発明により、CRF受容体に高い親和

性を示す化合物が提供された。これらの化合物はCRFが関与すると考えられる疾患、例えはうつ症、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患等に有効である。

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	マーコド(参考)
A 61 K 31/505	AAK AAM ABA ABE ABN ABU ACJ ADR AED	A 61 K 31/505	AAK AAM ABA ABE ABN ABU ACJ ADR AED
C 07 D 401/04	31/52 239	C 07 D 401/04	31/52 239
405/14	211	405/14	211
409/14	211	409/14	211
471/04	104 111	471/04	104Z 111
473/00		473/00	
475/00		475/00	
495/04	105	495/04	105Z

(72) 発明者 大久保 武利  
東京都豊島区高田3-24-1 大正製薬株式会社内  
(72) 発明者 片岡 弘美  
東京都豊島区高田3-24-1 大正製薬株式会社内  
(72) 発明者 富沢 一雪  
東京都豊島区高田3-24-1 大正製薬株式会社内

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 BB05 BB06 BB08  
CC07 CC08 EE02 EE03 EE04  
EE05 FF01 FF02 FF05 GG04  
HH02 HH03 HH04  
4C063 AA01 AA03 BB01 CC29 CC75  
CC92 DD11 EE01  
4C065 AA03 BB05 CC01 DD03 EE02  
HH01 HH02 JJ07 KK02 KK03  
LL01 PP12  
4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 EE12  
FF05 FF10 GG01 GG02 GG04  
HH16 JJ08  
4C086 CB05 CB07 CB08 CB09 GA03  
GA07 GA10 GA12 MA01 NA14  
ZA05 ZA12 ZA16 ZA36 ZA42  
ZA66 ZA70 ZB09 ZB11 ZC08